

Koch, Dieter Hubert

Diss. Mainz

1984

Aus dem Physiologischen Institut
der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz
Abteilung für Angewandte Physiologie

DAS VERHALTEN DER O_2 -BINDUNGSKURVE UND DER KONZENTRATIONEN
VON 2,3-DIPHOSPHOGLYCERAT UND ADENOSINTRIPHOSPHAT IM BLUT
VON ANÄMISCHEN SCHWANGEREN

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von

Dieter Hubert Koch
aus Trier

Mainz 1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Dekan: Professor Dr. med. Dr. med. dent. W. Ketterl

1. Gutachter: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. J. Grote

2. Gutachter: Professor Dr. rer. nat. Dr. med. G. Thews

Tag der Promotion: 31. Dezember 1984

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	METHODIK	
	A Untersuchungsmaterial	4
	B Bestimmung der O ₂ -Bindungskurve des Blutes	5
	C Bestimmung der pH-log PCO ₂ -Äquili- brierungskurve des Blutes	6
	D Messung der Konzentrationen von 2,3-DPG, ATP, anorganischem Phosphat und Hämoglobin, Bestimmung des Hämatokritwertes in den Blutproben	7
III.	ERGEBNISSE	8
IV.	DISKUSSION	
	A Hämoglobingehalt	13
	B O ₂ -Bindungskurve	13
	C Konzentrationen von 2,3-DPG, ATP und anorganischem Phosphat	16
V.	ZUSAMMENFASSUNG	19
VI.	LITERATUR	21

I. EINLEITUNG

Der O_2 -Austausch in der Plazenta wird in starkem Maße von der O_2 -Affinität des mütterlichen wie des fetalen Blutes beeinflußt (Bartels und Wulf, 1965; Thews et al., 1965; Moll, 1973; Longo et al., 1972; Reneau et al., 1974). Im Normalfall ist die O_2 -Affinität des fetalen Blutes größer als die des maternalen Blutes (zusammenfassende Darstellung: Bartels, 1970). Verändert man im Tierexperiment den charakteristischen Unterschied im O_2 -Bindungsverhalten von mütterlichem und fetalem Blut, so tritt eine Beeinflussung des Wachstums des Fetus auf. Bei Ratten wird unter diesen Bedingungen eine signifikante Abnahme des Körpergewichtes der Feten beobachtet (Hebbel et al., 1980; Bauer et al., 1981). Zu vergleichbaren Befunden führten Untersuchungen des fetalen Wachstums unter Hypoxiebedingungen (Gilbert et al., 1979; Garvey et al., 1979; Geijn et al., 1980).

Da eine Beurteilung des plazentaren Atemgaswechsels die genaue Kenntnis der O_2 -Bindungskurve des mütterlichen und des fetalen Blutes erfordert, wurden von zahlreichen Arbeitsgruppen systematische Untersuchungen der O_2 -Affinität in Blutproben von Schwangeren oder Gebärenden und von Neugeborenen durchgeführt (Eastman et al., 1933; Leibson et al., 1936; Darling et al., 1941; Prystowski et al., 1959; Hellegers und Schrufer, 1961; Vogel et al., 1965; Bartels, 1966; Wulf et al., 1966; Lehmann, 1968, 1969; Bauer et al., 1969; Thews und Vogel, 1971; Thomé, 1973). Während die Untersuchungen des Blutes der Neugeborenen übereinstimmend zu dem Ergebnis führten, daß die O_2 -Bindungskurve des fetalen Blutes gegenüber der des Blutes von Erwachsenen nach links verlagert ist, stellten die verschiedenen Autoren ein sehr unterschiedliches Verhalten der O_2 -Affinität im mütterlichen Blut fest.

Die Unterschiede in den Ergebnissen sind zum Teil darauf zurückzuführen, daß die Untersucher die O_2 -Halbsättigungsdrucke des Blutes für die Bedingungen bei konstantem pH-Wert von 7,4 oder konstantem CO_2 -Partialdruck von 5,3 kPa (40 mm Hg) bestimmten. Bezieht man die vorliegenden Daten auf die Bezugsgröße $pH = 7,4$, so ergibt sich nach den Ergebnissen von Darling und Mitarbeitern (1941), Hellegers und Schrufer (1961) und Lucius und Mitarbeiter (1970), daß die O_2 -Bindungskurve des Blutes von Schwangeren etwa der Standard- O_2 -Bindungskurve des menschlichen Blutes (Bartels et al., 1961; Severinghaus, 1966; Grote, 1971; Arturson et al., 1974; Reeves, 1980) entspricht. Vogel und Mitarbeiter (1965) und Lehmann (1969) stellten zum Zeitpunkt der Geburt für Standardbedingungen eine Linksverlagerung der O_2 -Bindungskurve im mütterlichen Blut fest, während Bauer und Mitarbeiter (1969) unter gleichen Voraussetzungen im Verlauf der Schwangerschaft eine signifikante Rechtsverlagerung beobachteten.

Unter den verschiedenen Einflußgrößen auf die O_2 -Affinität des Blutes nehmen während der Schwangerschaft die Konzentrationen von 2,3-DPG und ATP zu (Bauer et al., 1969; Röth und Bille Brahe, 1971, 1979; Mac Lennan et al., 1976; Weiss et al., 1976; Mac Donald and Mac Donald, 1977). Da die Konzentrationserhöhung beider organischer Phosphatverbindungen zu einer Abnahme der O_2 -Affinität des Blutes führt (Benesch und Benesch, 1967; Chanutin und Curnish, 1967; zusammenfassende Darstellungen: Bauer, 1974; Duhm und Gerlach, 1974), ist nach diesen Befunden eine Rechtsverlagerung der O_2 -Bindungskurve des Blutes von Schwangeren zu erwarten. Mit einer besonders ausgeprägten Veränderung der O_2 -Affinität des Blutes ist bei Schwangerschaftsanämien zu rechnen, da bei verschiedenen Anämieformen nach signifikanter Erhöhung der Konzentrationen von

2,3-DPG und ATP eine Abnahme der O_2 -Affinität nachgewiesen werden konnte (Rodman et al., 1960; Mulhausen et al., 1967; Torrance et al., 1970; Oelschlegel et al., 1972; Caldwell et al., 1973; Bauer, 1974).

Da die Frage nach dem Verhalten der O_2 -Affinität des Blutes während der Schwangerschaft, insbesondere bei gleichzeitigem Bestehen einer Anämie, bislang nicht klar beantwortet werden konnte, bestimmten wir an Blutproben von Schwangeren, deren Hämoglobinkonzentration kleiner als $12 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ war, die O_2 -Bindungskurve und die Konzentration der wichtigen Einflußgrößen 2,3-DPG und ATP. Die Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, daß bei einer Anämie in der Schwangerschaft eine signifikante Rechtsverlagerung der O_2 -Bindungskurve des mütterlichen Blutes auftritt, die mit abnehmender Hämoglobinkonzentration größer wird. Da gleichzeitig eine ausgeprägte Zunahme der 2,3-DPG- und der ATP-Konzentration im Blut der Schwangeren auftrat, kann die Abnahme der O_2 -Affinität zum Teil auf Veränderungen der beiden Phosphatverbindungen zurückgeführt werden.

II. METHODIK

A Untersuchungsmaterial

Es wurden Blutproben von Schwangeren untersucht, bei denen im Rahmen der Schwangerenvorsorgeuntersuchung ein Hämoglobingehalt unter $12 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ Blut festgestellt worden war. Zum Zeitpunkt der Blutentnahme befanden sich die Patientinnen zwischen der 24. und 41. Schwangerschaftswoche (SSW), ihr mittleres Lebensalter betrug 26 Jahre, die jüngste Patientin war 17, die älteste 38 Jahre alt. Bei keiner der untersuchten Schwangeren bestanden Hinweise auf Erkrankungen, die zu einer Veränderung der Sauerstoffbindung und des Säure-Basen-Status führen oder als Ursache für die Erniedrigung des Hämoglobingehaltes angesehen werden können. In keinem Fall war während der Schwangerschaft eine Bluttransfusion durchgeführt worden. Eine Wiederholung der Untersuchungen im Verlauf der Schwangerschaft war nur bei wenigen Patientinnen möglich, da in der Mehrzahl der Fälle nach der Erstuntersuchung therapeutische Maßnahmen eingeleitet wurden, die zu einer Erhöhung des Hämoglobingehaltes führten. Zur Kontrolle wurden 9 gesunde, nichtschwangere Frauen mit einem vergleichbaren Durchschnittsalter von 28 Jahren untersucht.

Die Blutproben wurden durch Punktion einer Ellenbeugevene gewonnen, durch die Zugabe von 0,1 ml Heparin (50 I.E. Heparin pro ml Blut) ungerinnbar gemacht und bis zur Untersuchung im Eiswasserbad bei $0 - 4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Durch Vergleichsuntersuchungen konnte nachge-

wiesen werden, daß die den Blutproben hinzugegebene Heparinmenge ohne nachweisbaren Einfluß auf den Säure-Basen-Status und den Hämatokritwert bleibt. Die Beobachtungen stehen im Einklang mit Angaben der Literatur (Siggaard-Andersen, 1974).

Die Untersuchungen wurden spätestens 30 Minuten nach der Blutentnahme begonnen und im Verlauf von ca. 2-3 Stunden abgeschlossen. Da nach Maas und v.Heijst (1961), Kelman et al. (1966) und Siggaard-Andersen (1974) unter den genannten Temperaturbedingungen die durch den Zellstoffwechsel hervorgerufene pH-Änderung pro Minute in den ersten drei Stunden nach der Blutentnahme nur ca. 0,0001 pH-Einheiten beträgt, bleiben die Veränderungen des Säure-Basen-Status in den Blutproben während der Lagerung vernachlässigbar klein. Nach Hellerstein und Buntharungroj (1976) treten im Blut innerhalb von 7 Stunden nach der Entnahme keine wesentlichen Veränderungen der Sauerstoffaffinität und 2,3-DPG-Konzentration auf.

An den einzelnen Blutproben wurden folgende Untersuchungen gleichzeitig durchgeführt:

1. Aufnahme der Sauerstoffbindungskurve
2. Bestimmung der pH-log-PCO₂-Äquilibrierungskurve bei 0 und 100 % Sauerstoffsättigung des Blutes
3. Messung der Konzentrationen von 2,3-DPG, ATP und anorganischem Phosphat, der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokritwertes.

B Bestimmung der O₂-Bindungskurve des Blutes

Die Sauerstoffbindungskurve des Blutes bei 37°C und PCO₂ = 5,33 kPa (40 mmHg) wurde nach dem Verfahren

von Niesel und Thews (1961) aufgenommen. Der Methode liegt folgendes Prinzip zugrunde: In einer nach außen gasdicht abgeschlossenen Kammer, die senkrecht im Strahlengang eines Photometers (Photometer Eppendorf, $\lambda = 438\text{nm}$) steht, wird die zeitliche Extinktionsänderung eines Blutausrichs während des Übergangs vom desoxygenierten Zustand in den Zustand vollständiger Oxygenation bestimmt. Mit Hilfe eines TE-Wandlers (Optilab Multianalog 201) wurden die gemessenen Extinktionswerte in Transmissionswerte umgerechnet, aus denen die zugehörige O_2 -Sättigung direkt ermittelt werden konnte. Durch Äquibrierung des Ausrichs mit einem Gasgemisch von bekanntem O_2 -Druck wurde das System geeicht, so daß jedem Zeitpunkt während des Versuchsablaufs ein bestimmter O_2 -Druck zugeordnet werden konnte.

C Bestimmung der pH-log PCO_2 -Äquibrierungskurve des Blutes

Die pH-log PCO_2 -Äquibrierungskurven wurden nach dem Verfahren von Astrup (1956) und Siggaard-Andersen (1974) im oxygenierten und vollständig desoxygenierten Blut bei 37°C bestimmt. An Hand der CO_2 -Äquibrierungskurven der einzelnen Blutproben konnten die bei konstantem CO_2 -Partialdruck von 5,33 kPa (40 mmHg) in Abhängigkeit von der Sauerstoffsättigung zu erwartenden pH-Werte des Plasmas ermittelt werden. Die abgelesenen Daten ermöglichten es, aus den bei $\text{PCO}_2 = 5,33\text{ kPa}$ (40 mmHg) direkt bestimmten Sauerstoffbindungskurven des Blutes die unter den Bedingungen bei konstantem pH-Wert des Plasmas von 7,4 zu erwartenden Sauerstoffbindungskurven zu berechnen. Die Umrechnungen der jedem

O₂ Sättigungsgrad zuzuordnenden PO₂-Werte wurden nach der Gleichung:

$$\Delta \log PO_2 = - 0,48 \Delta pH$$

durchgeführt (Severinghaus, 1966).

D Messung der Konzentrationen von 2,3-DPG, ATP, anorganischem Phosphat und Hämoglobin, Bestimmung des Hämatokritwertes in den Blutproben.

Die Bestimmung der Konzentrationen von 2,3-DPG in den Erythrocyten, von anorganischem Phosphat im Plasma sowie von ATP im Blut wurde enzymatisch mit Boehringer-Testkombinationen (Michal, 1974; Zilversmit und Davis, 1950; Jaworek et al., 1974) durchgeführt. Für die Konzentrationsbestimmung der anorganischen Phosphatverbindungen wurde in Einzelfällen außerdem die Methode nach Gerlach und Deuticke (1963) angewandt. Die Hämoglobinkonzentration des Blutes wurde nach der Cyanhäminglobinmethode (Boroviczeny, 1964) gemessen, der Hämatokritwert wurde durch Zentrifugieren von Mikroproben ermittelt.

III. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der an Blutproben von 73 schwangeren und 9 nichtschwangeren Frauen durchgeführten Untersuchungen sind in den Tabellen 1 bis 4 zusammengestellt. Die Untersuchungsbefunde der Schwangeren wurden entsprechend der Größe des Hämoglobingehaltes im Blut in zwei Gruppen geteilt (Gruppe A: $Hb = 11,1 - 12 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$, Gruppe B: $Hb \leq 11 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$).

Im Vergleich zur mittleren O_2 -Bindungskurve des Blutes der nichtschwangeren Frauen trat im Blut der untersuchten Schwangeren eine Rechtsverlagerung der O_2 -Bindungskurve auf (Abb.1). Die O_2 -Halbsättigungsdrucke (P_{50}) bei $pH = 7,4$ und $t = 37^\circ\text{C}$ betrugen in den Gruppen A und B $29,7 \text{ mmHg}$ ($3,96 \text{ kPa}$) bzw. $30,1 \text{ mmHg}$ ($4,01 \text{ kPa}$). Es bestand ein hoch-signifikanter Unterschied zu dem Vergleichswert von $26,7 \text{ mmHg}$ ($3,56 \text{ kPa}$) der Kontrollgruppe ($P < 0,0005$).

Während die 2,3-DPG-Konzentration der Erythrozyten der Kontrollpersonen mit $4,59 \text{ mmol} \cdot \text{lRBC}^{-1}$ bzw. $0,93 \text{ mol} \cdot \text{mol Hb}^{-1}$ Normwerten entsprachen, trat bei den Schwangeren mit sinkendem Hämoglobingehalt eine Zunahme der intraerythrocytären 2,3-DPG-Konzentration auf (s. Tabelle 3). Die Mittelwerte der Gruppen A und B unterschieden sich hochsignifikant ($P < 0,0005$) von den Werten der Kontrollgruppe und untereinander. Die ATP-Konzentration des Blutes betrug in den 3 Untersuchungsgruppen im Mittel ca. $0,5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$. Bezogen auf das mittlere Gesamtvolumen (lRBC) oder auf die mittlere Hämoglobinkonzentration (mol Hb) lagen die ATP-Konzentrationen des Schwangerenblutes jedoch deutlich über den Vergleichswerten im Normalblut. Die Differenzen erhöhten

sich bei Abnahme des Hämoglobingehaltes. Die Summe der Konzentrationen von 2,3-DPG und ATP, angegeben in $\text{mmol} \cdot \text{lRBC}^{-1}$ oder $\text{mol} \cdot \text{ml Hb}^{-1}$, unterschied sich in beiden Schwangerengruppen signifikant von der bei den Nichtschwangeren. Die mittlere Konzentration des anorganischen Phosphats im Plasma war in den 3 Gruppen annähernd gleich.

Ordnet man die Untersuchungsbefunde in den Gruppen A und B nach der Schwangerschaftsdauer (1 bis zur 35. Schwangerschaftswoche, 2 nach der 35. Schwangerschaftswoche), so ergeben sich für den O_2 -Halbsättigungsdruck bei pH 7,4, die 2,3-DPG-Konzentration und die Gesamtkonzentration von 2,3-DPG und ATP die in der Tabelle 4 zusammengefaßten Mittelwerte. Es lassen sich keine signifikanten Unterschiede der einzelnen Durchschnittswerte in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer nachweisen.

Gruppe A:Hb = $11 \pm 12 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$, Gruppe B:Hb = $11 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$

Angegeben sind Mittelwerte $\bar{x} \pm \text{sx}$

	SSW	Hb $\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$	Hkt %	P_{50} bei $\text{PCO}_2 = 5,33 \text{ kPa}$ mmHg	P_{50} bei pH = 7,4 kPa	pH = 7,4 mmHg
Kontrolle n = 9	-	13,4 $\pm 0,6$	42 ± 2	3,51 $\pm 0,21$	3,56 $\pm 0,21$	26,7 $\pm 1,6$
Gruppe A n = 20	36 ± 5	11,5 $\pm 0,3$	35 ± 2	29,6 $\pm 1,8$	3,96 $\pm 0,24$	29,7 $\pm 1,8$
Gruppe B n = 9	35 ± 3	10,4 $\pm 0,5$	32 ± 2	30,0 $\pm 2,2$	4,01 $\pm 0,28$	30,1 $\pm 2,1$

Tabelle 2: O₂-Bindungskurve im anämischen Blut von Schwangeren

bei $t = 37^{\circ}\text{C}$ und $\text{PCO}_2 = 5,33 \text{ kPa}$

Gruppe A: $\text{Hb} = 11,5 \pm 0,3$; $n = 20$

Gruppe B: $\text{Hb} = 10,4 \pm 0,5$; $n = 9$

Angegeben sind Mittelwerte $\bar{x} \pm \text{sx}$.

SO ₂ %	A		B	
	Pa	PO ₂ mmHg	Pa	PO ₂ mmHg
10	1507 $\pm$ 173	11,3 $\pm$ 1,3	1560 $\pm$ 147	11,7 $\pm$ 1,1
20	2240 $\pm$ 160	16,8 $\pm$ 1,2	2333 $\pm$ 200	17,5 $\pm$ 1,5
30	2826 $\pm$ 160	21,2 $\pm$ 1,2	2920 $\pm$ 240	21,9 $\pm$ 1,8
40	3386 $\pm$ 200	25,4 $\pm$ 1,5	3466 $\pm$ 280	26,0 $\pm$ 2,1
50	3946 $\pm$ 240	29,6 $\pm$ 1,8	4000 $\pm$ 293	30,0 $\pm$ 2,2
60	4586 $\pm$ 320	34,4 $\pm$ 2,4	4640 $\pm$ 347	34,8 $\pm$ 2,6
70	5359 $\pm$ 400	40,2 $\pm$ 3,0	5399 $\pm$ 373	40,5 $\pm$ 2,8
80	6453 $\pm$ 507	48,4 $\pm$ 3,8	6493 $\pm$ 467	48,7 $\pm$ 3,5

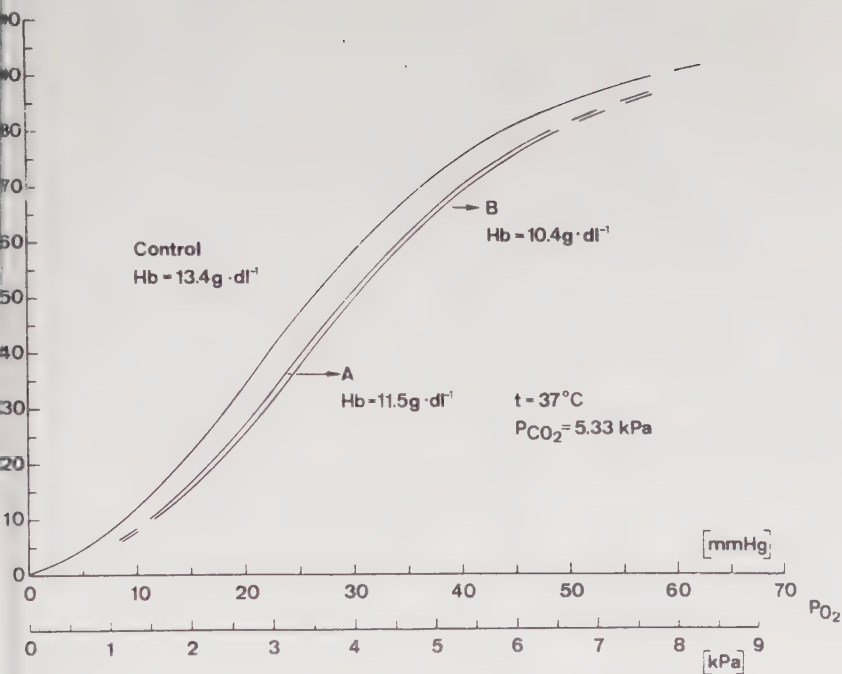


Abb.1: Verlauf der O_2 -Bindungskurve des Blutes von anämischen Schwangeren mit einer mittleren Hämoglobinkonzentration von A: 11,5g·dl⁻¹ und B: 10,4g·dl⁻¹ im Vergleich zur O_2 -Bindungskurve des Blutes gesunder, nichtschwangerer Frauen.

Gruppe A: Hb $11-12 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$, Gruppe B: Hb $< 11 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$

Angegeben sind Mittelwerte $\bar{x} \pm s_x$ und die Zahl der untersuchten Proben n in Klammern.

	Hb $\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$	2,3-DPG		ATP	2,3-DPG + ATP		Pi mmol/l Plasma
		mmol/l RBC	mol/mol Hb	mmol/l RBC	mmol/l RBC	mol/mol Hb	
Kontrolle	13,4	4,59	0,93	1,22	5,83	1,18	1,06
	$\pm 0,6$	$\pm 0,26$	$\pm 0,08$	$\pm 0,11$	$\pm 0,30$	$\pm 0,09$	$\pm 0,19$
	(9)	(9)		(8)	(8)		(8)
Gruppe A	11,4	5,56	1,09	1,46	7,02	1,36	1,04
	$\pm 0,3$	$\pm 0,36$	$\pm 0,09$	$\pm 0,19$	$\pm 0,38$	$\pm 0,10$	$\pm 0,14$
	(51)	(51)		(25)	(25)		(22)
Gruppe B	10,0	5,91	1,18	1,65	7,65	1,54	1,10
	$\pm 0,9$	$\pm 0,56$	$\pm 0,14$	$\pm 0,35$	$\pm 0,57$	$\pm 0,16$	$\pm 0,11$
	(23)	(23)		(11)	(11)		(11)

Gruppe A: Hb $11 - 12 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$, Gruppe B: Hb $\sim 11 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$; 1 = 21. - 35. Schwangerschaftswoche, 2 = 35. - Geburtstermin.

Angegeben sind Mittelwerte $\bar{x} \pm \text{sx}$ und die Zahl der untersuchten Proben n in Klammern.

Gruppe	SSW	Hb $\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$	2,3-DPG		ATP		2,3-DPG + ATP		P_{50} bei pH = 7,4	
			mmol/lRBC	mol/molHb	mmol/lRBC	mol/molHb	mmol/lRBC	mol/molHb	kPa	mmHg
A 1	29 ± 5 (21)	11,4 $\pm 0,3$ (21)	5,64 $\pm 0,26$ (21)	1,08 $\pm 0,66$	1,49 $\pm 0,29$ (11)	0,28 $\pm 0,04$	7,13 $\pm 0,26$ (11)	1,37 $\pm 0,06$	4,03 $\pm 0,17$ (4)	30,2 $\pm 1,3$
	39 ± 2 (30)	11,4 $\pm 0,3$ (30)	5,50 $\pm 0,41$ (30)	1,09 $\pm 0,10$	1,39 $\pm 0,30$ (14)	0,29 $\pm 0,02$	6,92 $\pm 0,44$ (14)	1,36 $\pm 0,12$	3,95 $\pm 0,25$ (16)	29,6 $\pm 1,9$
B 1	30 ± 5 (12)	9,8 $\pm 1,0$ (12)	5,96 $\pm 0,66$ (12)	1,21 $\pm 0,16$	1,57 $\pm 0,37$ (5)	0,32 $\pm 0,07$	7,60 $\pm 0,43$ (5)	1,56 $\pm 0,16$	4,03 $\pm 0,22$ (5)	30,2 $\pm 1,7$
	39 ± 2 (11)	10,2 $\pm 0,9$ (11)	5,85 $\pm 0,44$ (11)	1,15 $\pm 0,11$	1,72 $\pm 0,35$ (6)	0,34 $\pm 0,07$	7,64 $\pm 0,70$ (6)	1,51 $\pm 0,15$	3,97 $\pm 0,41$ (4)	29,8 $\pm 3,1$

IV. DISKUSSION

A Hämoglobingehalt

Nach den Angaben der World Health Organisation (Fleming, 1975) gilt als untere Grenze für den Normalbereich der Hämoglobinkonzentration im Blut erwachsener nichtschwangerer Frauen der Wert $12 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$. Für das Blut gesunder Schwangerer beträgt der Grenzwert $11 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$. Vergleicht man die vorliegenden Befunde mit diesen Daten, so sind die untersuchten Blutproben der Gruppe B eindeutig als anämisch zu bezeichnen. In der Untersuchungsgruppe A sind Blutproben zusammengefaßt, deren Hämoglobinkonzentration im Grenzbereich zwischen 11 und $12 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ liegt. Nach Fleming (1975) beträgt der Minimalwert für die Hämoglobinkonzentration des Blutes von Schwangeren, der noch als normal anzusehen ist, $10.6 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$. Dieser Wert, der aus dem Vergleich der während der Schwangerschaft auftretenden Zunahmen des Plasma- wie des Erythrozytenvolumens abgeleitet wurde, stimmt sehr gut überein mit dem niedrigsten Hämoglobingehalt, der bei ausreichender Eisenversorgung im Schwangerenblut von de Leeuw et al. (1966) gemessen wurde.

B O_2 -Bindungskurve

Die in der Kontrollgruppe bestimmten O_2 -Bindungskurven entsprechen in allen Fällen sehr genau der Standard- O_2 -Bindungskurve für das menschliche Blut (Bartels et al., 1961; Severinghaus, 1966, 1979; Grote, 1971; Arturson et al., 1974; Reeves, 1980). Dem für die Bedingungen bei $t = 37^\circ \text{C}$ und $\text{pH} = 7,4$ ermittelten O_2 -Halbsättigungsdruck von 3,56 kPa (26,7 mmHg) stehen Vergleichswerte im Bereich zwischen 3,53 und 3,60 kPa (26,5 bis 27 mmHg) gegenüber. Ein syste-

matischer Unterschied zwischen der O_2 -Affinität des Blutes von Frauen und Männern besteht nicht (Bartels et al., 1961; Grote, 1971; Arturson et al., 1974). Da nach Arturson et al. (1974) die unter in vitro Bedingungen aufgenommenen O_2 -Bindungskurven die Beziehung zwischen dem O_2 -Druck des Blutes und seiner O_2 -Sättigung unter in vivo Bedingungen sehr genau beschreiben und nach Braumann et al. (1979, 1982) nur geringe Unterschiede zwischen in vitro und in vivo O_2 -Bindungskurven bestehen, erlauben die vorliegenden Untersuchungsergebnisse klare Aussagen über das O_2 -Bindungsverhalten des Blutes der untersuchten Versuchsperson.

Die in den beiden Untersuchungsgruppen A und B beobachtete signifikante Rechtsverlagerung der O_2 -Bindungskurven mit O_2 -Halbsättigungsdrucken von 3,96 und 4,01 kPa (29,7 und 30,1 mmHg) unter Standardbedingungen sind vergleichbar mit Befunden, die von anderen Arbeitsgruppen bei verschiedenen Anämieformen erhoben wurden (Mulhausen et al., 1967). Darüber hinaus wurden Rechtsverlagerungen der O_2 -Bindungskurve im Verlauf von Anpassungsvorgängen im Organismus an erhöhte körperliche Leistungen und an das Leben in großen Höhen sowie unter verschiedenen pathophysiologischen Bedingungen, die zu einer chronischen arteriellen Hypoxämie führten, beobachtet (zusammenfassende Darstellungen Grote, 1971; Bauer, 1974; neuere Einzeldarstellungen Bürkmann et al., 1971; Turek et al., 1973; Rasmussen et al., 1975; Neville, 1977; Braumann et al., 1979, 1982; Klein et al., 1980).

Trägt man die bei konstantem CO_2 -Partialdruck von 5,33 kPa (40 mmHg) aufgenommenen O_2 -Bindungskurven in der Darstellungsform nach Hill auf (s. Abb. 2), so zeigt sich, daß die O_2 -Bindungskurven des anämischen Blutes von Schwangeren im Vergleich zu den Kontrollkurven neben der

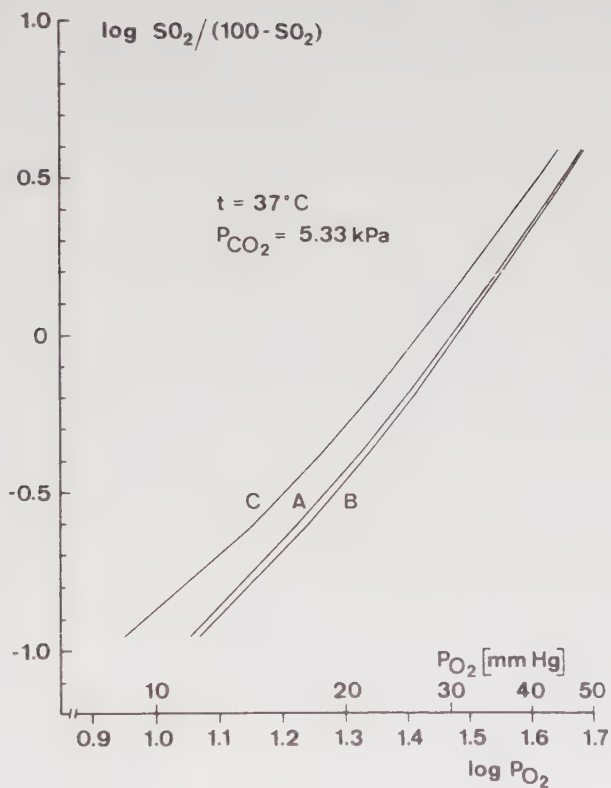


Abb. 2: O_2 -Bindungskurven des Blutes von anämischen Schwangeren (A, B) und gesunden, nicht-schwangeren Frauen (C) dargestellt nach Hill.

Rechtsverlagerung zusätzlich eine größere Steilheit aufweisen. Die zugehörigen n -Werte für die Mittelwertskurven der Gruppe A und B betragen im O_2 -Halbsättigungsbereich (n_{50}) 2,67 und 2,77. Für die Kontrollgruppe wurde ein mittlerer n_{50} -Wert von 2,50 bestimmt. Berücksichtigt man bei der Berechnung des Hill-Koeffizienten den O_2 -Sättigungsbereich zwischen 20 und 80%, so ergeben sich für die drei Untersuchungsgruppen mittlere n -Werte von 2,68, 2,69 bzw. 2,65. Ein unmittelbarer Vergleich der ermittelten Hill-Koeffizienten mit Werten aus der Literatur ist nur begrenzt möglich, da die O_2 -Bindungskurve des Blutes in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle für die Bedingungen bei konstantem pH-Wert von 7,4 angegeben wurde. Als Folge der bei konstantem CO_2 -Partialdruck mit zunehmender O_2 -Sättigung auftretenden Abnahme des pH-Wertes im Blut müssen die unter den von uns gewählten Bedingungen bestimmten O_2 -Bindungskurven eine geringere Steilheit und einen entsprechend kleineren n -Wert aufweisen, als O_2 -Bindungskurven bei Standardbedingungen. Für die Bedingungen pH = 7,4 und $t = 37^\circ C$ bestimmten Braumann und Mitarbeiter (1979, 1982) im Blut von untrainierten jugendlichen Versuchspersonen einen n_{50} -Wert von 2,66. Intensives Leistungstraining der Versuchspersonen führte zu einer Rechtsverlagerung der O_2 -Bindungskurve und zu einer Zunahme ihrer Steigung. Bei Hochleistungssportlern wurde ein mittlerer n_{50} -Wert von 2,96 ermittelt. Die entsprechenden Vergleichswerte der von Severinghaus (1966), Arturson et al. (1974) und Reeves (1980) für Standardbedingungen angegebenen O_2 -Bindungskurven des menschlichen Blutes betragen 2,60, 2,58 und 2,72, während sich für die von Grote (1971) im Blut gesunder Versuchspersonen bei $PCO_2 = 40$ mmHg bestimmten mittleren O_2 -Bindungskurve ein n_{50} -Wert von

2,50 ergibt. Die im Blut der Schwangeren nachgewiesenen Veränderungen der O_2 -Bindungskurve führen zu einer Verbesserung der Bedingungen für die O_2 -Abgabe vom Blut an das Gewebe und in der Plazenta vom mütterlichen an das fetale Blut. Sie können als eine Anpassung des Organismus an die Schwangerschaft und an den Zustand der Anämie interpretiert werden. Da nach einer Rechtsverlagerung und nach einer Zunahme der Steilheit der O_2 -Bindungskurve der O_2 -Partialdruckabfall im Kapillarblut oder im mütterlichen Blut der Plazenta während der O_2 -Abgabe geringer ist als bei normalem Verlauf der O_2 -Bindungskurve, wird die O_2 -Diffusion aus dem Blut in das Gewebe oder in das fetale Blut erleichtert. Die durch die Anämie verursachte Veränderung der Bedingungen für die O_2 -Abgabe an den Feten können unter diesen Voraussetzungen teilweise kompensiert werden.

C Konzentrationen von 2,3-DPG, ATP und anorganischem Phosphat

Die Ursache der beobachteten O_2 -Affinitätsänderungen des anämischen Blutes von Schwangeren ist zu einem Teil in der Zunahme der Konzentrationen von 2,3-DPG und ATP zu sehen (Benesch und Benesch, 1967; Chanutin und Curnish, 1967; zusammenfassende Darstellungen: Bauer, 1974; Duhm und Gerlach, 1974). Die nachgewiesene Erhöhung der 2,3-DPG-Konzentration des Blutes der Versuchsgruppen A und B alleine erklärt die gleichzeitig festgestellte Rechtsverlagerung der O_2 -Bindungskurve jedoch nicht. Bei Berücksichtigung der Beziehung $\Delta \log PO_2 / \Delta 2,3\text{-DPG} = 0,01$ (PO_2 in mmHg, 2,3-DPG-Konzentration in $\mu\text{mol/g Hb}$) nach Braumann et al. (1979) führt die ermittelte Zunahme der 2,3-DPG-Konzentration bei $pH = 7,4$ zu O_2 -Halbsättigungsdrücken von 28,3 (A) bzw. 29,2 mmHg (B). Beide Werte

liegen etwa um 1 mmHg unter den direkt bestimmten P_{50} -Werten. Für die beobachtete Steilheitsänderung der O_2 -Bindungskurve lassen sich bislang nur wenige Gründe angeben (s. Braumann et al., 1982). Lediglich durch Neville (1977) konnte eindeutig nachgewiesen werden, daß das Alter der Erythrozyten den Hill-Koeffizienten beeinflußt. Die O_2 -Bindungskurve junger Erythrozyten verläuft steiler als die alter Erythrozyten. Da das mittlere Alter der Erythrozyten im Blut der untersuchten Schwangeren nicht bestimmt wurde, kann nicht entschieden werden, ob möglicherweise die Steilheitsänderung der Bindungskurve Folge eines erhöhten Anteils junger Erythrozyten war. Mit einer vermehrten Erythrozytenbildung ist unter den vorliegenden Bedingungen zu rechnen (s. Fleming, 1975; Braumann et al., 1982). Vergleicht man die bestimmten Werte für die Konzentrationen des Blutes von 2,3-DPG, ATP und anorganischem Phosphat, so ergibt sich eine gute Übereinstimmung mit Befunden verschiedener Autoren, die bei normaler Schwangerschaft und Hämoglobinkonzentrationen des Blutes über ca. $12 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ bestimmt wurden (Bauer et al., 1969; Rörth und Bille-Brahe, 1971; Mac Lennan et al., 1976; Weiss et al., 1976; Mac Donald und Mac Donald, 1977; Bille-Brahe und Rörth, 1979). Die von uns beobachteten Veränderungen der Konzentrationen von 2,3-DPG und ATP im anämischen Schwangerenblut waren jedoch ausgeprägter. Eine Beziehung der Veränderungen zur Schwangerschaftsdauer, die bei nicht-anämischen Schwangeren von einigen Autoren festgestellt wurde (Rörth und Bille-Brahe, 1971; Mac Lennan et al., 1976; Weiss et al., 1976) konnte nicht nachgewiesen werden (s. Tabelle 4). Über die Ursachen der festgestellten Konzentrationszunahme von 2,3-DPG und ATP im Blut der Schwangeren ermöglichen die vorliegenden Untersuchungen keine Aussagen. Die Erhöhung

der 2,3-DPG-Konzentration in den Erythrozyten ist als unmittelbare Folge von Stoffwechselveränderungen nach Erhöhung des intrazellulären pH-Wertes anzusehen (zusammenfassende Darstellungen: Bauer, 1974; Duhm und Gerlach, 1974). Insbesondere während der letzten Schwangerschaftsmonate kann eine ausgeprägte alveoläre Hyperventilation auftreten, die zu einer arteriellen Hypokapnie und einer leichten respiratorischen Alkalose führt (s. Lucius et al., 1970; Bille-Brahe und Rörth, 1979). Vergleichbare Veränderungen des Erythrozytenstoffwechsels und der Sauerstoffaffinität des Blutes werden bei zahlreichen Erkrankungen beobachtet, die zu einer Herabsetzung der arteriellen O_2 -Konzentration führen (s. Mulhausen et al., 1967; Grote, 1971; Bauer, 1974; Duhm und Gerlach, 1974).

V. ZUSAMMENFASSUNG

An Blutproben von 73 Schwangeren, deren Hämoglobinkonzentration unter $12 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ lag, wurden die O_2 -Bindungskurve bei $\text{PCO}_2 = 40 \text{ mmHg}$ und die pH-log PCO_2 -Äquilibriumierungskurve bei $\text{SO}_2 = 100\%$ bzw. 0% aufgenommen. Zusätzlich wurden die Erythrozyten-Konzentration von 2,3-DPG und die Konzentrationen von ATP im Blut und anorganischem Phosphat im Plasma bestimmt. Als Vergleichswerte dienten die Ergebnisse von Untersuchungen an 9 Blutproben gesunder, nicht schwangerer Frauen mit einer mittleren Hämoglobinkonzentration von $13,4 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$.

Die Ergebnisse wurden nach der Größe der Hämoglobinkonzentration in zwei Gruppen zusammengefaßt (A: $\text{Hb} = 11,1 - 12 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$, B: $\text{Hb} \leq 11 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$). Im Vergleich zu der mittleren O_2 -Bindungskurve des Blutes der Kontrollgruppe waren die Bindungskurven des anämischen Schwangerenblutes nach rechts verlagert. Die Erniedrigung der O_2 -Affinität nahm mit sinkender Hämoglobinkonzentration zu. Die mittleren O_2 -Halbsättigungsdrücke betrugen für die Bedingungen bei $\text{PCO}_2 = 40 \text{ mmHg}$ 29,6 (A) und 30 mmHg (B) sowie bei $\text{pH} = 7,4$ 29,7 (A) und 30,1 mmHg (B). Die Werte unterscheiden sich signifikant von den entsprechenden O_2 -Halbsättigungsdrücken der Vergleichsgruppe (26,3 und 26,7 mmHg). Die beobachtete Abnahme der O_2 -Affinität des Blutes wird auf die gleichzeitig nachgewiesene Erhöhung der Konzentration von 2,3-DPG in den Erythrozyten sowie der ATP-Konzentration des Blutes bezogen auf das Erythrozytenvolumen bzw. die Hämoglobinkonzentration zurückgeführt. Die mittlere 2,3-DPG-Konzentration der Erythrozyten lag mit $5,56 \text{ mmol} \cdot \text{l RBC}^{-1}$ bzw. $1,09 \text{ mol} \cdot \text{mol Hb}^{-1}$ (A) und $5,91 \text{ mmol} \cdot \text{l RBC}^{-1}$ bzw. $1,18 \text{ mol} \cdot \text{mol Hb}^{-1}$ (B) in beiden Untersuchungsgruppen signifikant

über den Vergleichswerten ($4,59 \text{ mmol} \cdot \text{l RBC}^{-1}$, $0,93 \text{ mol} \cdot \text{mol Hb}^{-1}$). Die entsprechenden Werte für die ATP-Konzentration des Blutes betrugen $1,46 \text{ mmol} \cdot \text{l RBC}^{-1}$ bzw. $0,28 \text{ mol} \cdot \text{mol Hb}^{-1}$ (A) und $1,65 \text{ mmol} \cdot \text{l RBC}^{-1}$ bzw. $0,33 \text{ mol} \cdot \text{mol Hb}^{-1}$ (B), die zugehörigen Kontrollwerte $1,22 \text{ mmol} \cdot \text{l RBC}^{-1}$ bzw. $0,25 \text{ mol} \cdot \text{mol Hb}^{-1}$. Die Plasma-Konzentrationen der anorganischen Phosphat-Verbindungen unterschieden sich in den drei Untersuchungsgruppen nicht signifikant. Ein Einfluß der Schwangerschaftsdauer auf die 2,3-DPG-Konzentration der Erythrozyten und die O_2 -Affinität des Blutes konnte für den Zeitraum zwischen der 21. Schwangerschaftswoche und dem Geburtstermin an den anämischen Blutproben nicht nachgewiesen werden.

VI. LITERATUR

1. Arturson, G., Garby, L., Robert, M., Zaar, B. (1974):
Determination of the oxygen affinity of human blood
in vivo and under standard conditions.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 34: 15-18
2. Astrup, P. (1956): A simple electrometric technique
for the determination of carbon dioxide tension in
blood and plasma, total content of carbon dioxide in
plasma, and bicarbonate content in "separated" plasma
at a fixed carbon dioxide tension (40 mmHg).
Scand. J. clin. Lab. Invest. 8: 33-43
3. Bartels, H. (1966): Intra-uterine and extra-uterine
respiration.
Proc. Roy. Soc. Med. 59: 503-507
4. Bartels, H. (1970): Prenatal respiration
Amsterdam: North Holland
5. Bartels, H., Betke, K., Hilpert, P., Niemeyer, G.,
Riegel, K. (1961): Die sogenannte Standard-O₂-Disso-
ziationskurve des gesunden erwachsenen Menschen.
Pflügers Arch. 272: 372-383
6. Bartels, H., Wulf, H. (1965): Physiologie des Gasaus-
tausches in der Plazenta des Menschen. In: Fortschritte
der Pädologie, Linneweh, F. (ed.), pp. 124-146
Berlin, Heidelberg, New York: Springer
7. Bauer, Ch. (1974): On the respiratory function of
haemoglobin.
Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 70: 1-31

8. Bauer, Ch., Ludwig, M., Ludwig, I., Bartels, H.
(1969): Factors governing the oxygen affinity of
human adult and foetal blood.
Respir. Physiol. 7: 271-277
9. Bauer, Ch., Jelkmann, W., Moll, W. (1981): High oxygen
affinity of maternal blood reduces fetal weight in
rats.
Respir. Physiol. 43: 169-178
10. Benesch, R., Benesch, R.E. (1967): The effect of organic
phosphates from the human erythrocyte on the allosteric
properties of hemoglobin.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 26: 162-167
11. Bille-Brahe, N.E., Rörth, M. (1979): Red cell 2,3-di-
phosphoglycerate in pregnancy.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 58: 19-21
12. Boroviczeny, K.G.v. (1964): Erythrocytometric methods
and their standardization.
Basel: Karger
13. Braumann, K.-M., Böning, D., Trost, F. (1979): Oxygen
dissociation curves in trained and untrained subjects.
Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. 42: 51-60
14. Braumann, K.-M., Böning, D., Trost, F. (1982): Bohr
effect and slope of the oxygen dissociation curve
after physical training.
J. Appl. Physiol. 52: 1524-1529

15. Bürkmann, J., Behn, P., Herold, B., Rosenkranz, U. (1971): Zum Verlauf der O_2 -Dissoziationskurve bei Gesunden sowie bei Kranken mit angeborenem zyantischem Herzfehler bzw. chronischem obstruktivem Lungenemphysem.
Respiration 28: 36-53
16. Caldwell, P.R.B., Jaffé, E.R., Nagel, R.L. (1973): The content of 2,3-diphosphoglycerate in human erythrocytes: Effects of pH and oxygen and their role in anemia. In: Erythrocytes, thrombocytes, leucocytes. Recent advances in membrane and metabolic research. Gerlach, E., Moser, K., Deutsch, E., Wilmanns, W. (eds.), pp. 157-159
Stuttgart: Thieme
17. Chanutin, A., Curnish, R.R. (1967): Effect of organic and inorganic phosphate on the oxygen equilibrium of human erythrocytes.
Arch. Biochem. Biophys. 121: 96-102
18. Darling, R.C., Smith, C.A., Asmussen, E., Cohen, F.M. (1941): Some properties of human, fetal and maternal blood.
J. clin. Invest. 20: 739-747
19. Duhm, J., Gerlach, E. (1974): Metabolism and function of 2,3-diphosphoglycerate in red blood cells. In: The human red cell in vitro. Greenwalt, T.J., Graham, A.J. (eds.), pp. 111-152
New York, London: Grune and Stratton

20. Eastman, N.J., Geiling, E.M.K., De Lawder, A.M.
(1933): Foetal blood studies. IV. The oxygen and
carbon-dioxide dissociation curves of foetal blood.
Bull. Johns. Hopk. Hosp. 53: 246-254
21. Fleming, A.F. (1975): Haematological changes in
pregnancy.
Clin. Obstet. Gynaecol. 2: 269-283
22. Garvey, D., Akana, S., Weisman, A., and Timiras, P.S.
(1979): Alterations in adrenal growth and cortico-
steroid content in foetal and neonatal rats developing
at high altitude.
J. Endocrinol. 80: 333-342
23. Geijin, H.P.v., Kaylor, W.M., Nicola, K.R., Zuspan, F.P.
(1980): Induction of severe intrauterine growth
retardation in the Sprague Dawley rat.
Am. J. Obstet. Gynecol. 137: 43-47
24. Gerlach, E., Deuticke, B. (1963): Eine einfache
Methode zur Mikrobestimmung von Phosphat in der
Papierchromatographie.
Biochem. Z. 337: 477-479
25. Gilbert, R.D., Cummings, L.A., Juchau, M.R., Longo,
L.D. (1979): Placental diffusing capacity and fetal
development in exercising or hypoxic guinea-pigs.
J. Appl. Physiol. 46: 828-834
26. Grote, J. (1971): Atemgas-pH-Nomogramme für das
normale menschliche Blut bei verschiedenen Tempera-
turen. In: Nomogramme zum Säure-Basen-Status des
Blutes und zum Atemgastransport. Thews, G. (ed.).
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 53: 47-83
Berlin, Heidelberg, New York: Springer

27. Hebbel, R.P., Berger, E.M., Eaton, J.W. (1980):
Effect of increased maternal hemoglobin oxygen
affinity on fetal growth in rats.
Blood 55: 969-974

28. Hellegers, A.E., Schrufer, J.J.P. (1961): Nomo-
grams and empirical equations relating oxygen tension,
percentage saturation, and pH in maternal and fetal
blood.
Am. J. Obstet. Gynecol. 81: 377-384

29. Hellerstein, S., Buntharungroj, T. (1976): Effect
of time and temperature on blood P₅₀ and 2,3-diphospho-
glycerate measurements.
Clin. Chem. 22: 39-41

30. Jaworek, D., Gruber, W., Bergmeyer, H.U. (1974):
Adenosin-5'-triphosphat. Bestimmung mit 3-Phospho-
glycerat-Kinase. In: Methoden der enzymatischen Ana-
lyse. Bergmeyer, H.U. (ed.), pp. 2147-2151
Weinheim: Chemie-Verlag

31. Kelman, G.R., Coleman, A.J., Nunn, J.F. (1966):
Evaluation of a microtonometer used with capillary
glass pH-electrode.
J. Appl. Physiol. 21: 1103-1107

32. Klein, J.P., Forster, H.V., Stewart, R.D., Wu, A.
(1980): Hemoglobin affinity for oxygen during short-
term exhaustive exercise.
J. Appl. Physiol. 48: 236-242

33. de Leeuw, N.K.M., Lowenstein, L., Hsieh, Y.-S. (1966):
Iron deficiency and hydremia in normal pregnancy.
Medicine 45: 291-315

34. Lehmann, V. (1968): Individuelle Sauerstoff-Bindungskurven von Neugeborenenblut.
Z. Gebh. Gynaek. 169: 146-157
35. Lehmann, V. (1969): Individuelle Sauerstoff-Bindungskurven und Säure-Basen-Status des mütterlichen und fötalen Blutes zum Zeitpunkt der Geburt.
Z. Gebh. Gynaek. 170: 14-21
36. Leibson, R.G., Likhnitzky, I.I., Sax, M.G. (1936): Oxygen transport of the foetal and maternal blood during pregnancy.
J. Physiol. (Lond.) 87: 97-112
37. Longo, L.D., Hill, E.P., Power, G.G. (1972): Theoretical analyses of factors affecting placental O₂ transfer.
Am. J. Physiol. 222: 730-739
38. Lucius, H., Gahlenbeck, H., Kleine, H.-O., Fabel, H., Bartels, H. (1970): Respiratory functions, buffer systems, and electrolyte concentrations of blood during human pregnancy.
Respir. Physiol. 9: 311-317
39. Maas, A.H.v., Heijst, A.N.P.v. (1961): A comparison of the pH of arterial blood with arteriolized blood from the ear-lobe with Astrup's microglass electrode.
Clin. Chem. Acta 6: 31-33
40. Macdonald, R.G., Macdonald, N.H. (1977): Erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate and associated haematological parameters during menstrual cycle and pregnancy.
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 84: 427-433

41. Mac Lennan, A.H., Emerson, P.M., Hunter, D.J.S.,
Darley, J.H. (1976): Tissue oxygenation and red cell
2.3-diphosphoglycerate in normal and abnormal preg-
nancy.
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 83: 378-382

42. Michal, G. (1974): D-Glycerat-2.3-diphosphat. In:
Methoden der enzymatischen Analyse. Bergmeyer, H.U.
(ed.), pp. 1478-1483
Weinheim : Verlag Chemie

43. Moll, W. (1973) : Placental function and oxygenation
in newborn. In: Oxygen transport to tissue: Pharma-
cology, mathematical studies and neonatology. Bruley,
D.F., Bicher, H.J. (eds.), Adv. exp. Med. Biol. 37 b:
1017-1026
New York: Plenum Press

44. Mulhausen, R., Astrup, P., Kjeldsen, K. (1967): Oxygen
affinity of hemoglobin in patients with cardiovascular
diseases, anemia, and cirrhosis of the liver.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 19: 291-297

45. Neville, J.R. (1977): Altered haem-haem interaction and
tissue oxygen-supply. A theoretical analysis.
Br. J. Haematol. 35: 387-395

46. Niesel, W., Thews, G. (1961): Ein neues Verfahren zur
schnellen und genauen Aufnahme der Sauerstoffbindungs-
kurve des Blutes und konzentrierter Hämoproteid-
lösungen.
Pflügers Arch. 273: 380-395

47. Oelschlegel, F.J., Brewer, G.J., Penner, J.A., Schoomaker, E.B. (1972): Enzymatic mechanisms of red cell adaptation to anemia. In: Hemoglobin and red cell structure and function. Brewer, G.J. (ed.), Adv. exp. Med. Biol. 28: 377-392
New York, London: Plenum Press
48. Prystowski, H., Hellegers, A., Bruns, P. (1959): A comparative study of the oxygen dissociation curve of nonpregnant, pregnant and fetal human blood.
Am. J. Obstet, Gynecol. 78: 489-493
49. Rasmussen, B., Klausen, K., Clausen, J.P., Trap-Jensen, J. (1975): Pulmonary ventilation, blood gases and blood pH after training of the arms or the legs.
J. Appl. Physiol. 38: 250-256
50. Reeves, R.B. (1980): A rapid micro method for obtaining oxygen equilibrium curves on whole blood.
Respir. Physiol. 42: 299-315
51. Reeves, R.B. (1980): The effect of temperature on the oxygen equilibrium curve of human blood.
Respir. Physiol. 42: 317-328
52. Reneau, D.D., Guilbeau, E.J., Cameron, J.M. (1974): A theoretical analysis of the dynamics of oxygen transport and exchange in the placental-fetal system.
Microvascular Research 8: 346-361
53. Rodman, T., Close, H.P., Purcell, M.K. (1960): The oxyhemoglobin dissociation curve in anemia.
Ann. intern. Med. 52: 295-309

54. Rörth, M., Bille-Brahe, N.E., (1971): 2.3-diphosphoglycerate and creatine in red cell during human pregnancy.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 28: 271-276
55. Severinghaus, J.W. (1966): Blood gas calculator.
J. Appl. Physiol. 21: 1108-1116
56. Severinghaus, J.W. (1979): Simple, accurate equations for human blood O₂ dissociation computations.
J. Appl. Physiol. 46: 599-602
57. Siggaard- Andersen, O. (1974): The acid-base status of the blood.
Copenhagen: Munksgaard
58. Thews, G., Fischer, W.M., Vogel, H.R. (1965): Der Gasaustausch in der menschlichen Placenta unter Berücksichtigung der wechselseitigen Abhängigkeit von O₂- und CO₂ Transport.
Pflügers Arch. 286: 257-274
59. Thews, G., Vogel, H.R. (1971): Atemgas-pH-Nomogramme für das maternale und fetale Blut zum Zeitpunkt der Geburt. In: Nomogramme zum Säure-Basen-Status des Blutes und zum Atemgastransport. Thews, G. (ed.). Anaesthesiologie und Wiederbelebung 53: 47-83
Berlin, Heidelberg, New York: Springer
60. Thomé, H. (1973): Korrigierte Atemgas-pH-Nomogramme für das maternale und fetale Blut zum Zeitpunkt der Geburt.
Dissertation, Mainz

61. Torrance, J., Jacobs, P., Restrepo, A., Eschbach, J., Lenfant, C., Finch, C.A. (1970): Intraerythrocytic adaptation to anemia.
N. Engl. J. Med. 283: 165-169
62. Turek, Z., Kreuzer, F., Hoofd, C.J.C. (1973): Advantage or disadvantage of a decrease of blood oxygen affinity for tissue oxygen supply at hypoxia (a theoretical study comparing man and rat).
Pflügers Arch. 342: 185-197
63. Vogel, H.R., Fischer, W.M., Thews, G. (1965): Die O₂-Transportfunktion des mütterlichen und fetalen Blutes zum Zeitpunkt der Geburt.
Pflügers Arch. 286: 238-250
64. Weiss, R.R., Roginsky, M.S., Mann, L.I., Melber, A., Bachorik, J., Tejani, N., Bhakthavathsalan, A., Evans, M.I. (1976): Erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate in normal and hypertensive gravid women and their newborn infants.
Am. J. Obstet. Gynecol. 124: 692-696
65. Wulf, H., Glasenapp, H., Vogel, H.R., Fischer, W.M. (1966): Individuelle Sauerstoff-Bindungskurven von Nichtschwangeren-, Schwangeren- und Neugeborenenblut.
Z. Gebh. Gynaek. 165: 252-267
66. Zilversmit, D.B., Davis, K. (1950): Microdetermination of plasma phospholipids by trichloroacetic acid precipitation.
J. Lab. clin. Med. 35: 155-160

Lebenslauf

Am 20.5.1952 wurde ich, Dieter Hubert Koch, als Sohn des Vermessungsamtmannes Hubert Koch und seiner Ehefrau Eva, geb. Schmitt, in Trier geboren. Von 1958 bis 1962 besuchte ich dort die Volksschule St. Martin und wechselte dann auf das Staatliche Hindenburggymnasium, wo ich 1970 die Reifeprüfung ablegte. Im Anschluß begann ich ein Praktikum der Pharmazie in der Einhorn Apotheke in Trier, das ich 1972 erfolgreich mit dem Vor-examen abschloß. Zum Sommersemester 1972 nahm ich das Studium der Pharmazie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz auf. Im Wintersemester 1972/73 wechselte ich zum Medizinstudium über und erlangte 1978 die Approbation als Arzt. Von Mai 1978 bis März 1981 war ich im Kreiskrankenhaus Norden an der Gynäkologisch-Geburtshilflichen Abteilung als Assistenzarzt tätig. Während dieser Zeit leistete ich meine fünfzehnmonatige Wehrpflicht als Truppenarzt in Oldenburg ab. Nach einjähriger Tätigkeit am Kreiskrankenhaus Ottweiler wurde ich am 15.4.1982 Assistent der Universitäts-Frauenklinik Münster.

Herrn Prof.Dr.Dr.J.Grote danke ich für die Überlassung des Themas und für seine tatkräftige Unterstützung.

Herrn Dr.A.Abdelhamid danke ich für die Unterstützung bei der Bestimmung der Konzentrationen organischer Phosphatverbindungen im Blut.

